



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

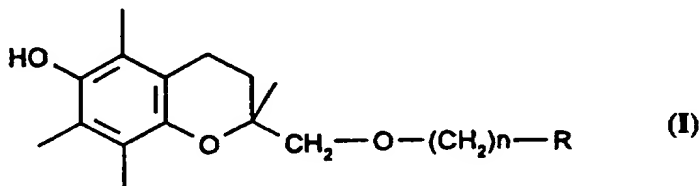
(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 311/72, 405/12, A61K 31/355, C07D 311/70	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/16957 (43) Date de publication internationale: 6 juin 1996 (06.06.96)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/01547 (22) Date de dépôt international: 23 novembre 1995 (23.11.95) (30) Données relatives à la priorité: 94/14142 25 novembre 1994 (25.11.94) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel-Gance, F-92100 Boulogne (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): HALAZY, Serge [BE/FR]; 1, place des Barrys, F-81090 Lagarrigue (FR). GOTTELAND, Jean-Pierre [FR/FR]; 77, chemin du Lan- dou, F-81100 Castres (FR). DELHON, André [FR/FR]; 36, rue Hector-Berlioz, F-81100 Castres (FR). JUNQUERO, Didier [FR/FR]; 29, vieille route de la Coulié, F-81100 Castres (FR). OMS, Philippe [FR/FR]; 12, rue Philippe- Rameau, F-81100 Castres (FR). (74) Mandataire: AHNER, Francis; Cabinet Regimbeau, 26, av- enue Kléber, F-75116 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AU, CA, JP, NZ, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>

(54) Title: 3,4-DIHYDRO-2,5,7,8-TETRAMETHYL-BENZOPYRAN-6-OL DERIVATIVES FOR USE AS DRUGS

(54) Titre: DERIVES DE 3-4 DIHYDRO 2,5,7,8 TETRAMETHYL-BENZOPYRAN-6-OL UTILES COMME MEDICAMENTS

(57) Abstract

Compounds of general formula (I), as defined in the description, salts, hydrates, solvates and therapeutically acceptable prodrugs thereof, as well as racemic forms and enantiomers thereof, are disclosed. A method for preparing the compounds, and pharmaceutical compositions containing said compounds as the active principle for treating and/or preventing acute or chronic inflammatory diseases, are also disclosed.



(57) Abrégé

La présente invention concerne des composés répondant à la formule générale (I) tels que définis dans la description de la présente demande, leurs sels, hydrates, solvates et bioprécurseurs acceptables pour l'usage thérapeutique ainsi que les racémiques et énantiomères. Elle concerne également le procédé de fabrication de ces composés et les compositions pharmaceutiques les contenant à titre de principe actif, pour le traitement et/ou la prévention des maladies inflammatoires aiguës ou chroniques.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Bres	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

**Dérivés de 3-4 dihydro 2, 5, 7, 8 tétraméthyl-benzopyran-6-ol
utiles comme médicaments**

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de 3,4 dihydro-2,5,7,8
5 tétraméthyl-benzopyran-6-ol, leur procédé de fabrication, les compositions
pharmaceutiques les contenant et leur utilisation comme médicaments.

La génération des métabolites oxygénés hautement réactifs est un trait essentiel de
nombreux composants du métabolisme normal (génération du métabolisme
énergétique par la chaîne de respiration mitochondriale, détoxification des
10 xénobiotiques par les cytochromes, destruction des microorganismes par
phagocytose, et même ovulation et fertilisation).

En dépit de l'existence de systèmes de défense antioxydants endogènes puissants, le
débit des espèces oxydantes générées localement peut fréquemment déborder les
défenses naturelles de l'organisme et entraîner des destructions tissulaires en raison
15 de la peroxydation des lipides membranaires des cellules et des organites, de la
dénaturation des protéines structurales et fonctionnelles (enzymatiques) du clivage
radicalaire de brins d'ADN ou d'ARN, et de l'altération des constituants
polysaccharidiques du tissu interstitiel et des membranes basales.

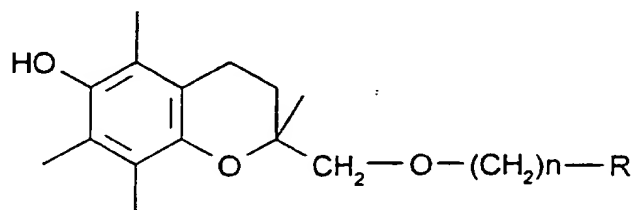
Il en résulte que cette toxicité locale des radicaux libres et autres dérivés toxiques
20 de l'oxygène constitue une voie commune à de nombreuses pathologies telles que
les dommages causés par la radiothérapie, les syndromes d'hyperoxygénation (par
exemple les dysplasies néonatales bronchopulmonaires), les réactions
inflammatoires (cfr. G. B. Buckley, Surgery, **113**, 479, 1993), les maladies auto-
immunes, les atteintes toxiques durant les phases de reperfusions postischémiques
25 (J. Y. Arigou et al., Arch. Mal. Coeur, **86**, 105-109, 1993 ; N. Kaul et al. J.
Pharmacol. Tox. Methods, **30**, 55-67, 1993) la reperfusion d'organes y compris
transplantés, la carcinogenèse (cfr. H. Sies, Ang. Chem. Int. Ed., **25**, 1058-1071,
1986), l'athérosclérose (cfr. D. Steinberg, New England J. Med. **320**, 915-924,
1989 ; M. Aviram, Atherosclerosis, **98**, 1-9, 1993) et les processus de
30 vieillissement au niveau cellulaire (cfr. E. Stadtman, Science, **257**, 1220, 1992 ; B.
Ames et M. Shigenagu, Ann. N.Y. Acad. Sciences, **85**, 1993 ; P.N.A.S., **90**,
7915, 1993) ou neuronal (C. Olanow, TINS, **16**, 439, 1993 ; C. Smith et al. Ann.
N.Y. Acad. Sciences, **110**, 1993).

De très nombreuses études pharmacologiques et cliniques suggèrent que certains
35 dérivés ayant des propriétés anti-oxydantes peuvent jouer un rôle bénéfique dans le
traitement et/ou la prévention des pathologies mentionnées précédemment. A titre

- d'exemple, citons le probucol, la vitamine C, le β -carotène, les flavonoïdes tels que la quercétine ou encore l'ebesen, (H. Sies, "Oxidative stress", Academic Press, 1991 ; A. Ong, L. Packer, "Lipid-soluble antioxydants : biochemistry and clinical applications", Birkhauser, 1992 ; B. Halliwell, *Drugs*, **42**, 569, 1991 ; M. Santrucek, J. Krepelka, *Drugs of the future*, **13**, 974, 1988), ainsi que des dérivés de 2H-1-benzopyrans tels que la vitamine E ou tocophérols, le trolox, les tocotriénols, les dérivés MDL 72720, 74366 et 74405 (*Free Radical Biol. Med.*, **15**, 209, 1993 ; *Eur. J. Pharmacol.* **179**, 241, 1990 et **192**, 383, 1991, *Cardiovasc. Res.*, **28**, 295, 1994), le dérivé U-78518 (*J. Appl. Physiol.* **74**, 2155, 1993), le dérivé U-83836 [*Clin. Res.* **40**(4):828A-830A (1992) ; **41**(2):327A,387A (1993)] ou encore le dérivé WIN 62079 (*P.J. Silver, Drug. Dev. Res.* **27**, 45, 1992).
- La demanderesse a présentement découvert de nouveaux dérivés de 3,4 dihydro-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-6-ol qui possèdent des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques intéressantes puisque ces dérivés se comportent comme des antioxydants capables de protéger les systèmes biologiques tels que les tissus, les membranes, les cellules, les protéines structurales et/ou fonctionnelles et les lipides des agressions dues aux radicaux libres et autres dérivés toxiques de l'oxygène. La très bonne efficacité (supérieure à la vitamine E) des composés de l'invention comme antioxydants, (en particulier leur capacité à protéger les LDL humaines vis-à-vis des modifications oxydatives induites par le cuivre ou les cellules endothéliales et leur capacité à piéger les radicaux hydroxyls) associée à leur stabilité et à leur faible toxicité, les rend précieux pour le traitement des pathologies dans lesquelles une peroxydation joue un rôle initiateur et/ou aggravant.
- Outre les publications citées précédemment, l'état antérieur de la technique dans ce domaine est illustré notamment par :
- Les brevets US 5,135,945 et EP 369 082 qui décrivent des analogues de tocophérols possédant une chaîne alkylamino en position 2 sur le noyau 2H-1-benzopyranne.
- Les brevets EP 293 078, EP 358 676, EP 487 510, US 5120843 et WO 8808424 qui décrivent des analogues de tocophérols possédant une méthyl-amine (telle qu'une pipérazine substituée) en position 2 sur le noyau 2H-1-benzopyranne.
- La demande de brevet européen EP 587 499-A1 qui décrit des thioamides dérivées de benzopyranes.
- La publication *J. Org. Chem.* **58**, 3521 en 1993 qui décrit l'activité antioxydante d'éthers aromatiques dérivés de benzopyranes.

Les modifications de structure apportées au niveau de la chaîne latérale des tocophérols ont conduit aux dérivés de la présente invention, lesquels se différencient des dérivés les plus proches de l'art antérieur non seulement par leur structure chimique originale mais aussi par leur profil biologique et leur potentiel thérapeutique.

La présente invention a pour objet des nouveaux dérivés de 3,4-dihydro-2,5,7,8-tetraméthyl-benzopyran-6-ol répondant à la formule générale (I)



(I)

10

dans laquelle

n représente un nombre entier compris entre 1 et 10

R représente CH_2OR_1 , CONR_1R_2 , $\text{CH}_2\text{NR}_1\text{R}_2$ ou Ar_1 dans lesquels

R_1 , R_2 , identiques ou différents représentent chacun un hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 20 atomes de carbone pouvant lui-même contenir une ou plusieurs insaturations telles que des doubles ou triples liaisons et pouvant être substitué par un résidu aromatique (tel qu'un phényle, une pyridine ou un benzopyranne diversement substitué) par un halogène (chlore, brome ou fluor), par un alcoxy, (OR_4) par un thiother (SR_4), par un silane ($\text{SiR}_4\text{R}_5\text{R}_6$) ou par une amine (NR_4R_5) dans lesquels R_4 , R_5 et R_6 représentent un radical alkyle, ou aryle.

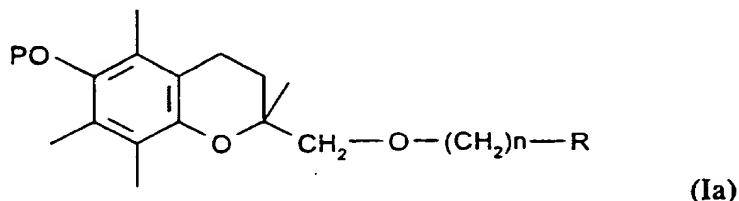
R_1 et R_2 , lorsqu'ils sont attachés à un même atome d'azote peuvent également former un cycle diversement fonctionnalisé tel que un 3,8 diazo-1-oxa-2-oxaspiro[4,5] décane.

Ar_1 représente un radical aromatique tel qu'un phényle pouvant être diversement substitué en diverses positions par un halogène (chlore, brome, fluor ou iode), une amine (NR_1R_2), un alcoxy (OR_1), un thiother (SR_1), un radical alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 10 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée pouvant lui-même être substitué par un alcoxy (OR_1), une amine (NR_1R_2), ou un thioéther (SR_1) et de plus, R_1 et R_2 peuvent également former un cycle avec l'azote auquel ils sont attachés.

Les composés de formule (I) contenant un ou plusieurs centres asymétriques présentent des formes isomères. Les racémiques et les énantiomères puis de ces composés font également partie de cette invention.

L'invention comprend également les sels, solvates (par exemple les hydrates) et bioprécurseurs de ces composés acceptables pour l'usage thérapeutique. L'expression bioprécurseurs telle qu'elle est utilisée dans la présente invention s'applique à des composés, qui, administrés à un animal ou à un être humain sont convertis dans l'organisme en un composé de formule (I). C'est ainsi et à titre d'exemple non-limitatif que des dérivés de formule Ia

10

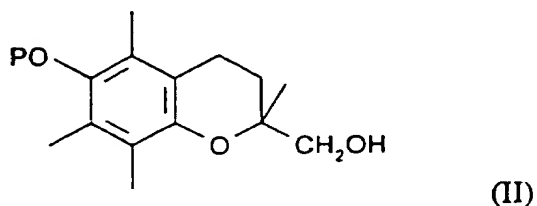


15

dans laquelle P (par exemple un acyle, un phosphoryle ou un glycosyle) représente un groupe bio-labile (défini de telle sorte que ce composé Ia puisse être transformé en composé correspondant I au sein d'un organisme vivant) doivent également être considérés comme partie de la présente invention.

Les composés de la présente invention sont généralement préparés par condensation d'un intermédiaire de formule (II)

20



25

dans laquelle P représente un groupe protecteur d'un phénol tel que un méthoxyméthyl éther, un benzyloxyméthyl éther, un méthoxyéthoxyméthyl éther, un tétrahydropyranyl éther ou encore un 2-(triméthyl-silyl) éthoxy méthyl éther, avec un électrophile approprié qui dépendra de la nature de n et de R :

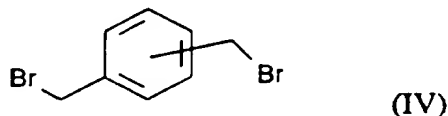
Dans le cas des dérivés de formule générale (I) dans laquelle R représente Ar₁ défini comme précédemment, une méthode de synthèse particulièrement appréciée

consiste à condenser un intermédiaire de formule (II) avec un électrophile de formule (III)



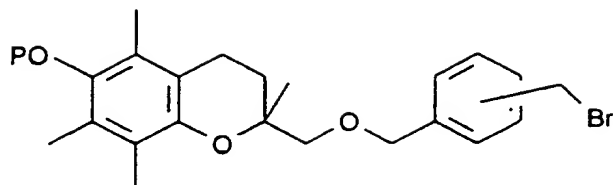
dans laquelle Y représente un groupe partant tel qu'un halogène (brome, chlore ou iode) un mésylate, un tosylate ou un triflate en présence d'une base organique ou inorganique telle que NaH, KH, ^tBuOK, dans un solvant polaire anhydre tel que le THF, DMF, DMSO ou ^tBuOH à une température comprise entre 0 et 60°C, suivi de la déprotection de l'intermédiaire ainsi formé en utilisant les méthodes appropriées en fonction de la nature de P et qui sont décrites dans "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P. W Wutz, J. Wiley & Sons, N-Y, 1991. C'est ainsi que lorsque P représente un groupe 2-(triméthylsilyl)-éthoxy méthyl éther, une méthode particulièrement appréciée consiste à utiliser l'acide sulfurique dilué dans un mélange méthanol-THF pour effectuer cette transformation.

Dans le cas particulier des dérivés de formule générale (I) dans laquelle n = 1 et R représente un résidu aromatique étant substitué (en position ortho, méta ou para) par un résidu -CH₂OR₁ ou -CH₂NR₁R₂, une méthode de synthèse alternative plus particulièrement appréciée consiste à condenser dans un premier temps l'alcool de formule (II) avec un dérivé dibromé de formule (IV)

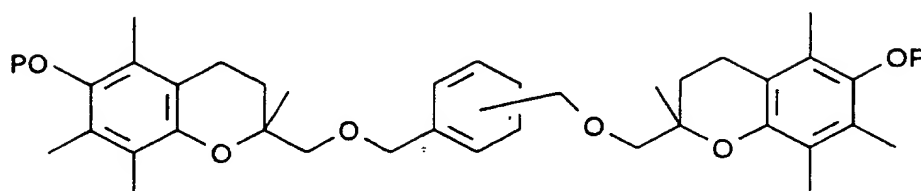


dans laquelle les groupements CH₂Br sont en diverses positions relatives (ortho, meta ou para) sur l'aromatique auquel ils sont attachés en présence de NaH, dans le THF ou la DMF à une température comprise entre - 20°C et 0°C. Cette réaction conduit à la formation de l'intermédiaire (V) et du produit (VI) qui après déprotection conduit au produit VII qui lui aussi fait également partie de la présente invention. Le contrôle des conditions expérimentales (cfr. exemples x et y) permet de favoriser la formation de l'un ou l'autre produit.

6



(V)



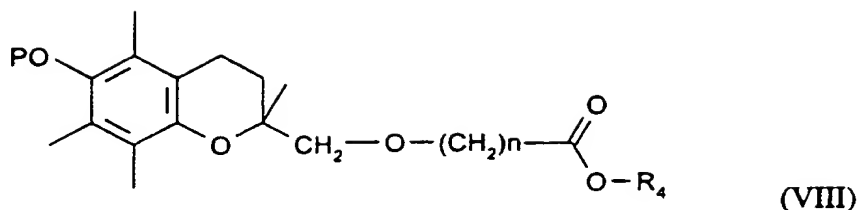
5

VI : P représente un groupe protecteur

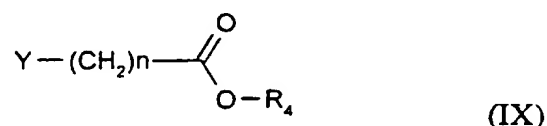
VII : P = H

- Les produits de formule générale (I) dans laquelle $n = 1$ et Ar_1 représente un
- 10 aromatique substitué par un groupement CH_2OR_1 sont préparés par condensation d'un alcool de formule R_1OH avec l'intermédiaire de formule (V) en présence d'une base telle que NaH dans un solvant comme le THF, le DMF ou le DMSO à une température comprise entre -15° et $20^\circ C$, suivi de la déprotection de la fonction phénol comme indiqué précédemment. Les produits de formule générale
- 15 (I) dans laquelle $n = 1$ et Ar_1 représente un aromatique substitué par un groupe $CH_2NR_1R_2$ sont préparés par condensation d'une amine (R_1R_2NH) avec un intermédiaire de formule (V) en présence d'une base telle que K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , DBU, DIPEA en présence éventuelle de KI ou Bu_4NI dans un solvant anhydre polaire tel que la méthyl éthyl atone, le DMF, le THF ou le DME à une
- 20 température comprise en $0^\circ C$ et $60^\circ C$, suivi de la déprotection du phénol comme indiqué précédemment.

Les dérivés de formule (I) dans laquelle R représente CH_2-OR_1 sont généralement préparés à partir d'un ester de formule (VIII)

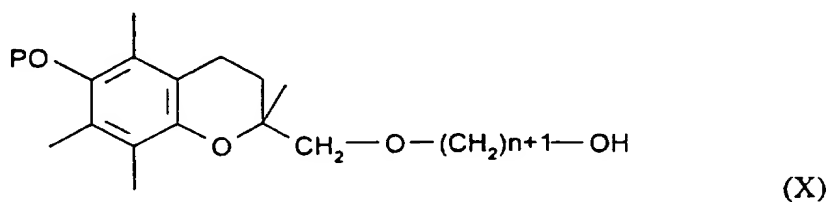


- 5 (dans laquelle P et R₄ sont décrits comme précédemment et n représente un nombre entier compris entre 1 et 10) obtenu par condensation d'un intermédiaire de formule II avec un ester de formule (IX)



- 10 dans laquelle n, Y et R₄ sont décrits comme précédemment, en présence d'une base telle que NaH, KH ou ^tBuOH dans un solvant polaire anhydre tel que le DMSO, le DMF ou le ^tBuOK.

- La transformation des esters de formule VIII en composés de formule I dans laquelle R représente CH₂-OR₁ met en oeuvre la réduction de la fonction ester pour donner l'alcool de formule (X) en utilisant des réducteurs bien connus pour ce type de transformation (tels que par exemple l'hydrure de lithium et d'aluminium dans l'éther ou le THF) suivie de la condensation
- 15

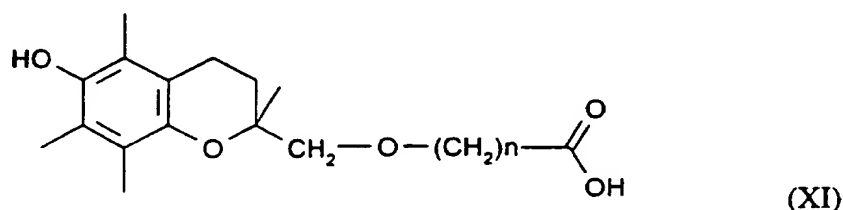


- 20 de cet alcool (X) avec un électrophile approprié de formule R₁-Y dans laquelle n, R₁ et Y sont définis comme précédemment. Les dérivés de formule (I) dans laquelle R représente OR₁ sont finalement isolés après déprotection du phénol comme indiqué précédemment.

- Les composés de formule (I) dans laquelle R représente -C(O)NR₁R₂ sont préparés en 2 étapes à partir d'un intermédiaire de formule (VIII) dans laquelle P, n et R₄ sont définis comme précédemment. Cet intermédiaire est tout d'abord hydrolysé en
- 25

milieu acide (une méthode particulièrement appréciée pour ce faire consiste à utiliser un intermédiaire de formule (VIII) dans lequel R_1 est un t -butyle et à le traiter avec l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane) ce qui conduit à la déprotection simultanée du phénol et à la formation du produit (XI)

5

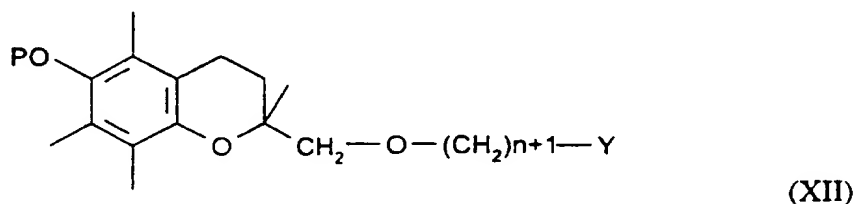


qui sera lui-même transformé directement en composé de formule (I) dans laquelle R représente CONR_1R_2 après condensation avec une amine $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$ dans les conditions bien connues pour passer d'un acide à une amide telles que par exemple l'utilisation de carbonyl dimidazole, de pyBOP, de HOBT, de DCC en présence de bases diverses telles que la triéthylamine ou la N-méthyl morpholine dans un solvant polaire aprotique anhydre tel que le dichlorométhane, le THF ou le DME.

10

Les composés de formule (I) dans laquelle R représente $\text{CH}_2\text{NR}_1\text{R}_2$ sont préparés par condensation d'une amine $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$ avec un électrophile de formule (XII) dans laquelle P, n et Y sont définis comme précédemment,

15

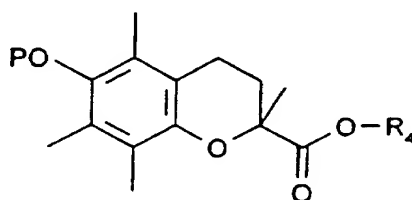


en présence d'une base telle que K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , DIPEA et en présence éventuellement d'un iodure tel que KI ou Bu_4NI , suivie de la déprotection du phénol comme indiqué précédemment. Les intermédiaires de formule (XII) sont obtenus à partir des alcools de formule (X) par les méthodes et techniques bien connues de l'homme de métier pour transformer un alcool en groupe partant, telles que l'utilisation de SOCl_2 ou POCl_3 pour la préparation de produits de formule XII dans laquelle $\text{Y} = \text{Cl}$, l'utilisation de PBr_3 ou Br_2PCl_3 pour la préparation de dérivés de formule XII dans laquelle $\text{Y} = \text{Br}$, l'utilisation de PI_3 ou P_2I_4 pour la préparation de dérivés de formule XII dans laquelle $\text{Y} = \text{I}$, l'utilisation de chlorure de tosylo pour la formation de dérivés de formule XII dans laquelle Y représente

20

25

un tosylate, l'utilisation du chlorure de mésyle pour la préparation de produits de formule (XII) dans laquelle Y représente un mésylate ou encore l'utilisation d'anhydride triflique pour la préparation de produits de formule XII dans laquelle Y représente un triflate. Ces diverses transformations sont généralement réalisées dans un solvant polaire aprotique anhydre tel que le dichlorométhane, le dichloroéthane ou encore le THF, en présence éventuelle d'une base telle qu'une amine tertiaire ou une pyridine à une température comprise entre - 15°C et 40°C. Les alcools intermédiaires de formule générale (II) sont préparés à partir des esters de l'acide 6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-chroman-2-carboxylique de formule générale (XIII)



(XIII)

dans laquelle R₄ est défini comme précédemment, par introduction initiale du groupe protecteur sur la fonction phénol selon les méthodes et techniques décrites dans "Protective Groups in Organic Synthesis" de T.W. Greene et P. Wutz, J. Wiley & Sons, N-Y (1992) choisies selon la nature de P. La fonction ester de l'intermédiaire ainsi obtenu est ensuite réduite en alcool (formule II) par réaction avec un hydruire de lithium et aluminium ou un borane dans les conditions bien connues de l'homme de l'art pour ce type de transformation. Les composés de la présente invention présentent tous au moins un centre asymétrique situé en position 2 sur le cycle pyranique. La préparation des dérivés de formule (I) sous forme des isomères purs (R ou S) au niveau de ce centre asymétrique (que ce soient des énantiomères ou des épimères) est réalisée en substituant le produit racémique (XIII) par son énantiomère R ou par son énantiomère S pour la préparation des composés de formule (I) en suivant les procédures décrites précédemment et ce, pour chaque isomère. Les énantiomères purs (R et S) des esters de formule (XIII) sont préparés par estérification des acides optiquement purs correspondants (par exemple, les esters éthyliques R et S de formule XIII particulièrement appréciés pour la préparation des composés de la présente invention sont obtenus par réaction des acides optiquement puis R et S correspondants avec l'éthanol en présence d'acide sulfurique) qui sont eux-même

accessibles selon des méthodes décrites (par exemple J. Scott et al., J. Am. Oil Chem. Soc. **51**, 200, 1974 et N. Cohen et al. J. Org. Chem. **46**, 2445, 1981).

Doivent également être considérées comme faisant partie intégrale de la présente invention toutes les méthodes qui permettent de transformer un dérivé de formule

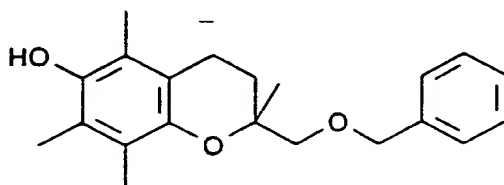
- 5 (I) en un autre dérivé de formule (I) par les techniques et méthodes bien connues de l'homme de l'art. C'est ainsi, et à titre d'exemple, que les dérivés de formule (I) dans laquelle R représente $\text{CH}_2\text{-NR}_1\text{R}_2$ peuvent être préparés à partir d'un dérivé de formule (I) dans laquelle R représente CONR_1R_2 , par réduction à l'aide d'agents dérivés de l'aluminium ou du bore tels que l'hydruure de lithium et
10 d'aluminium dans l'éther ou le THF.

Lorsque l'on désire isoler un composé de la présente invention comportant un azote basique sous forme de sel, par exemple de sel par addition avec un acide, on peut y parvenir en traitant la base libre de formule (I) par un acide approprié de préférence en quantité équivalente.

- 15 Lorsque les procédés décrits, ci-dessus, pour préparer les composés de l'invention donnent des mélanges de stéréoisomères (en particulier de diastéréoisomères) ces isomères peuvent être séparés par des méthodes conventionnelles telles que la chromatographie préparative.

- On comprendra que dans certaines réactions ou suites de réactions chimiques qui
20 conduisent à la préparation de composés de formule générale (I) il soit nécessaire ou souhaitable de protéger des groupes ou fonctions sensibles dans les intermédiaires de synthèse afin d'éviter des réactions secondaires indésirables. Ceci peut être réalisé par l'utilisation de groupes protecteurs conventionnels tels que ceux décrits dans "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, J.
25 Wiley & Jones, 1981 et "Protecting groups" de P.J. Kocienski, Thieme Verlag, 1994. Les groupes protecteurs adéquats seront donc introduits puis enlevés au niveau des intermédiaires synthétiques les plus appropriés pour ce faire et en utilisant les méthodes et techniques décrites dans les références citées précédemment.

- 30 Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

EXEMPLE 1**2-[(benzyloxy)-méthyl]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-6-ol 1****1**

5

A une solution de Trolox® (20 g ; 80 mmoles) dans de l'éthanol absolu (800 ml) est additionnée de l'acide sulfurique concentré (6 ml ; 86 mmoles ; 1.1 éq.) puis le milieu résultant est agité pendant 10 heures au reflux. Le solvant est ensuite évaporé et le solide obtenu recristallisé dans l'isopropanol pour fournir l'ester attendu sous la forme d'une poudre beige (16 g ; 70 %). m. p. = 120°C.

10

A une solution d'ester obtenu ci-dessus (10 g ; 36 mmoles) dans du dichlorométhane (70 ml) et maintenue à 0°C est additionnée successivement de la diisopropyléthylamine (24,6 ml ; 144 mmoles ; 4 éq.) de la N,N'-diméthylaminopyridine (220 mg ; 1.8 mmoles ; 5%) et du chloro-méthyl-ethoxy-triméthylsilane (9.5 ml ; 54 mmoles ; 1.5 éq.). Le milieu est ensuite chauffé au reflux pendant 5 heures puis refroidi à la température ambiante, dilué dans CH₂Cl₂ et lavé à l'eau jusqu'à pH neutre. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée pour fournir le {3,4-dihydro-6-[(2-triméthylsilyl-éthoxy)-méthoxy]-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-2-yl}-carboxylate d'éthyle sous la forme d'une huile orangée suffisamment pure pour être utilisée sans purification (14 g ; ~ 100%).

15

20

L'huile obtenue précédemment (14 g ; 34,3 mmoles) est diluée dans du THF (300 ml) et amenée à - 30°C. L'hydru de lithium et d'aluminium (1 M dans le THF ; 34.3 mmoles ; 34.3 ml ; 1 éq.) est alors ajouté goutte à goutte puis la température du milieu est ramenée à 0°C. Après une heure de réaction, la solution est hydrolysée à 0°C avec du Na₂SO₄ humide puis le précipité résultant est filtré sur célite et le solvant évaporé. L'huile obtenue est purifiée par "chromatographie éclair" sur colonne de silice (50/50 Ether de Pétrole/Ether Ethylique) pour conduire dans la fraction majoritaire au {3,4-dihydro-6-[(2-triméthylsilyl-éthoxy)-méthoxy]-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-2-yl}-méthanol **IIa** (P= Me₃SiCH₂CH₂OCH₂) (9.8g; 78%).

25

30

RMN (CDCl_3 , 200 MHz, ppm) : 4.96 (s, 2H) ; 3.85 (m, 2H) ; 3.66-3.48 (m, 2H) ; 2.59 (t, 6.9 Hz, 2H) ; 2.15 (s, 3H) ; 2.08 (s, 3H) ; 2.02 (s, 3H) ; 2.00-1.60 (m, 2H) ; 1.30 (m, 3H) ; 1.03-0.92 (m, 2H) ; 0.02 (s, 2H)

- 5 A une solution de NaH (55 mg ; 1.75 mmoles ; 1.25 éq.) dans 3 ml de DMF est additionnée à 0°C l'alcool IIa (400 mg ; 1.4 mmoles) dans 2 ml de DMF puis le milieu résultant est agité 1 heure à la température ambiante. Le bromure de benzyle (250 μl ; 2.8 mmoles ; 2 éq.) est ensuite ajouté à 0°C et la réaction poursuivie pendant 20 heures à la température ambiante. Le milieu est ensuite dilué dans l'éther, lavé avec de l'eau puis une solution saturée en NaCl. Les phases
10 organiques sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées. L'huile obtenue est purifiée par "chromatographie éclair" sur colonne de silice (95/5 Ether de Pétrole/Ether Ethylique) pour fournir le composé attendu.

Analyse Élémentaire pour $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{Si}$

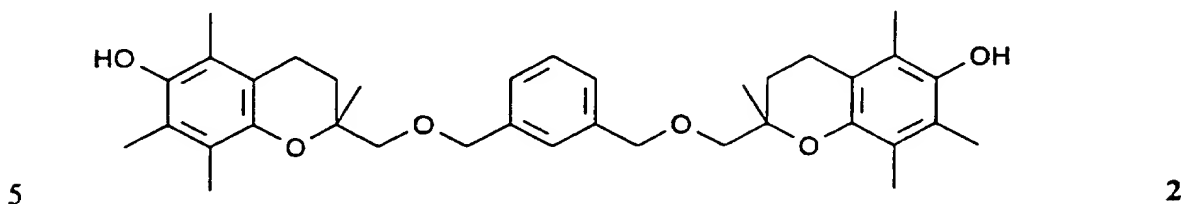
Calculées : C : 71.16 ; H : 8.63 Trouvées : C : 71.12 ; H : 8.68

- 15 A une solution du composé silylé obtenu ci-dessus (334 mg ; 0.73 mmole) dans un mélange de THF (~ 12 ml) et de MeOH (~ 12 ml) est ajoutée de l'acide sulfurique (47 μl ; 1 éq.) en solution dans le méthanol (12 ml). Le milieu est agité pendant 3 heures à la température ambiante puis neutralisé avec une solution saturée en bicarbonate de sodium. Une partie des volatils est évaporée puis la
20 solution résultante est diluée dans l'eau et extraite avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées. L'huile obtenue est purifiée par "chromatographie éclair" sur colonne de silice (75/25 Ether de Pétrole/Ether Ethylique) pour fournir le produit 1 (183 mg ; 77%).

- 25 *RMN* (CDCl_3 , 200 MHz, ppm) : 7.40-7.20 (m, 5H) ; 4.60 (A_2B_2 , 2H) ; 4.20 (br m, 1H) ; 3.48 (A_2B_2 , 2H) ; 2.59 (t, 6.9 Hz, 2H) ; 2.15 (s, 3H) ; 2.10 (s, 6H) ; 2.08-1.92 (m, 1H) ; 1.85-1.68 (m, 1H) ; 1.30 (m, 3H).

Analyse Élémentaire pour $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3$

Calculées : C : 77.51 ; H : 7.74 Trouvées : C : 77.01 ; H : 7.93

EXEMPLE 2**Synthèse du 3,3'-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-2-yl)méthoxy-méthyl]-benzène 2**

A une solution **IIa** (3 g ; 8.2 mmoles) et de α, α' -dibromo-3-xylène (2.59g, 9.85 mmoles, 1.2 eq.) dans un mélange de THF (~ 25 ml) et de DMF (~ 25 ml) et maintenue à - 20°C est additionnée du NaH (360 mg ; 9 mmoles ; 1.1 éq.) sous pression positive d'azote. La solution résultante est ensuite agitée 1 heure à - 20°C et 5 heures à 0°C. A ce moment, le milieu est dilué dans l'acétate d'éthyle et hydrolysé avec de l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO_4 , filtrées et évaporées. L'huile obtenue est purifiée par "chromatographie éclair" sur colonne de silice (80/20 Ether de Pétrole/Dichlorométhane puis 60/40 Ether de Pétrole/Dichlorométhane puis 40/60 Ether de Pétrole/Dichlorométhane) pour conduire dans la fraction majoritaire au produit 2-[(3-bromométhyl-benzyloxy)-méthyl]-3,4-dihydro-6[(2-triméthylsilyl-éthoxy)-méthoxy]-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran attendu **VIa** ($\text{P} = \text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$) (2,2 g ; 50%).

RMN (CDCl_3 , 200 MHz, ppm) : 7.32-7.23 (m, 4H) ; 4.96 (s, 2H) ; 4.57 (A_2B_2 , 2H) ; 4.46 (s, 2H) ; 3.85 (m, 2H) ; 3.48 (A_2B_2 , 2H) ; 2.59 (t, 6.9 Hz, 2H) ; 2.15 (s, 3H) ; 2.08 (s, 3H) ; 2.02 (s, 3H) ; 2.00-1.60 (m, 2H) ; 1.30 (m, 3H) ; 1.03-0.92 (m, 2H) ; 0.02 (s, 2H)

Analyse Élémentaire pour $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{BrO}_4\text{Si}$

Calculées : C : 61.19 ; H : 7.52 ; Br : 14.53 Trouvées : C : 61.06 ; H : 7.56 ; Br : 14.58

Nous obtenons dans la fraction minoritaire le composé attendu (1.08g 16%). Si la stoechiométrie de la réaction est de 1 mole d'alcool pour 0.5 de dérivé bromé alors le dimère est obtenu presque exclusivement (80%).

La déprotection du groupement triméthylsilyl-éthoxy-méthyl pour conduire à 2 (88%) est réalisée selon un mode opératoire identique à celui utilisé dans la dernière étape de la synthèse de **1**.

RMN (CDCl_3 , 200 MHz, ppm) : 7.32-7.23 (m, 4H) ; 4.60 (A_2B_2 , 4H) ; 4.18 (s, 2H) ; 3.48 (A_2B_2 , 4H) ; 2.59 (t, 6.9 Hz, 4H) ; 2.15 (s, 6H) ; 2.08 (s, 12H) ; 2.02-1.92 (m, 2H) ; 1.85-1.60 (m, 2H) ; 1.30 (m, 6H).

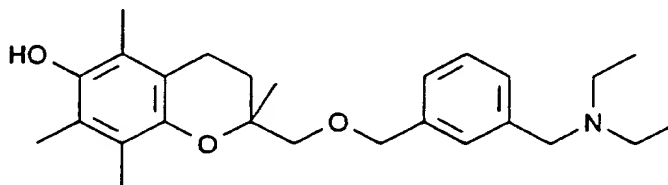
Analyse Élémentaire pour $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{O}_8$

5 Calculées : C : 75.23 ; H : 8.07 Trouvées : C : 75.24 ; H : 8.11

EXEMPLE 3

Synthèse du chlorhydrate de la *N,N'*-diéthyl-3-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-2-yl)-méthoxy-méthyl]-benzylamine 3

10



3

A une solution du composé bromé VIa (400 mg ; 0.73 mmole) et de carbonate de potassium (300 mg ; 2.2 mmoles, 3 équ.) dans le DMF (10 ml) est additionnée à 0°C de la diéthylamine (98 μl ; 0.95 mmole ; 1.3 équ.). La solution résultante est agitée à température ambiante pendant 16 heures puis diluée dans l'éther et lavée avec une solution saturée en NaCl jusqu'à pH neutre. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée. L'huile obtenue est purifiée par "chromatographie éclair" sur colonne de silice (95/4.5/0.5 Dichlorométhane/MeOH/ NH_4OH) pour fournir dans la fraction majoritaire le composé *N,N'*-diéthyl-3-[(3,4-dihydro-6-[(2-triméthylsilyl-éthoxy)-méthoxy]-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-2-yl)-méthoxy-méthyl]-benzylamine (364 mg ; 92%).

Analyse Élémentaire pour $\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{NO}_4\text{Si}$

25 Calculées : C : 70.93 ; H : 9.49 ; N : 2.59 Trouvées C : 70.15 ; H : 9.43 ; N : 2.59

La déprotection du groupement triméthylsilyl-éthoxy-méthyl pour conduire à 3 (67%) est réalisée selon un mode opératoire identique à celui utilisé dans la dernière étape de la synthèse de 1. Le composé obtenu sous forme de base libre est chlorhydraté à l'aide d'une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther.

30

Point de fusion : 113°C

IR (KBr, cm^{-1}) : 3250, 2644, 2588, 1480, 1187, 796

RMN (CDCl_3 , 200 MHz, ppm) : 12.27 (br m, 1H) ; 7.70-7.35 (m, 4H) ; 4.70-4.50 (m, 3H) ; 4.06 (s, 2H) ; 3.48 (A_2B_2 , 2H) ; 3.15-2.75 (m, 4H) ; 2.59 (t, 6.9 Hz, 2H) ; 2.15 (s, 3H) ; 2.10 (s, 6H) ; 2.08-1.92 (m, 1H) ; 1.85-1.68 (m, 1H) ; 1.39 (t, 7.2 Hz, 6H) ; 1.30 (m, 3H)

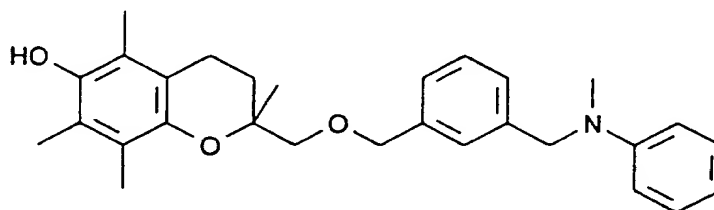
5 *Analyse Élémentaire* pour $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{ClNO}_3$

Calculées : C : 69.70 ; H : 8.55 ; N : 3.13 ; Cl : 7.91 Trouvées C : 68.45 ; H : 8.59 ; N : 3.06 ; Cl : 7.83

Les exemples de 4 à 9 qui suivent ont été réalisés selon la même suite de réaction que pour le composé 3 en remplaçant la diéthylamine successivement par la
10 méthyl-aniline, la (2-méthoxy-phényl)-pipérazine, la morpholine, le 1,4-dioxa-8-azaspiro-4,5-décane, la (E)-N-éthyl-N-(6,6-diméthyl-2-hepten-4-ynyl)-amine et le 1-oxa-2-oxo-3,8-diazaspiro-[4,5]-décane.

EXEMPLE 4

15 **Synthèse du chlorhydrate de la N-méthyl-N-phényl-3-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-2-yl)-méthoxy-méthyl]-benzylamine 4**



4

20 Rendement (1ère étape 83%/2ème étape 63%)

Point de fusion : 129°C

IR (KBr ; cm^{-1}) : 3470, 2928, 1599, 1263, 1116

RMN (CDCl_3 , 200MHz, ppm) : 7.45-7.05 (m, 9H) ; 4.60-4.30 (m, 5H) ; 3.48 (A_2B_2 , 2H) ; 3.08 (s, 2H) ; 2.59 (t, 6.9 Hz, 2H) ; 2.15 (s, 3H) ; 2.10 (s, 6H) ;

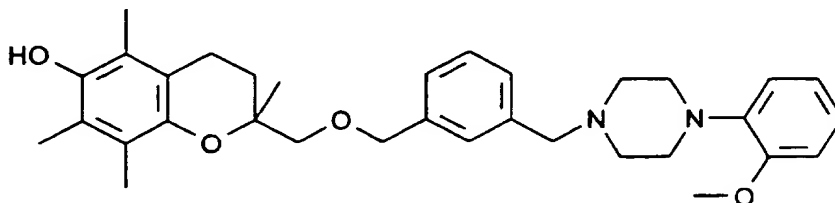
25 2.00-1.65 (m, 2H) ; 1.30 (m, 3H)

Analyse Élémentaire pour $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{ClNO}_3$

Calculées : C : 72.26 ; H : 7.53 ; N : 2.90 ; Cl : 7.35 Trouvées C : 70.73 ; H : 7.53 ; N : 2.77 ; Cl : 7.12

EXEMPLE 5

Synthèse de la 1-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-2-yl)-(3-benzyloxy-méthyl)]-4-(2-méthoxy-phényl)-pipérazine 5



5

5

Rendement (1ère étape 67%/2ème étape 70%)

IR (KBr ; cm^{-1}) : 3420, 2928, 2824, 1500, 1242, 1159, 748

10 *RMN* (CDCl_3 , 200MHz, ppm) : 7.40-7.20 (m, 4H) ; 7.05-6.80 (m, 4H) ; 4.60 (A_2B_2 , 2H) ; 3.90 (s, 3H) ; 3.65-3.40 (m, 4H) ; 3.09 (brs, 4H) ; 2.75-2.55 (m, 6H) ; 2.15 (s, 3H) ; 2.10 (s, 6H) ; 2.00-1.65 (m, 2H) ; 1.30 (m, 3H)

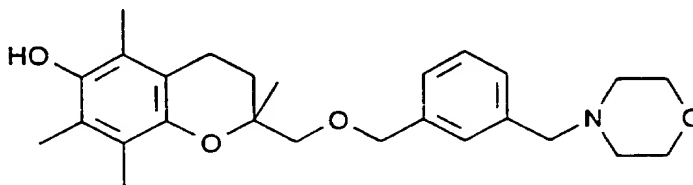
Analyse Élémentaire pour $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4$

Calculées : C : 74.69 ; H : 7.98 ; N : 5.28 Trouvées C : 74.03 ; H : 8.07 ; N : 5.09

15

EXEMPLE 6

Synthèse du chlorhydrate de la 1-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-2-yl)-méthoxy-méthyl]-morpholine 6



20

6

Rendement (1ère étape 70%/2ème étape 83%)

Point de fusion : 168°C

25 IR (KBr ; cm^{-1}) : 3491, 2934, 2858, 2459, 1460, 1095

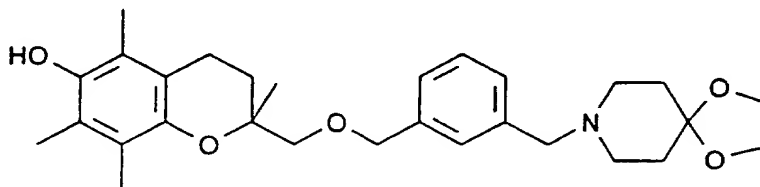
RMN (CDCl_3 , 200MHz, ppm) : 13.15 (m, 1H) ; 7.60-7.35 (m, 4H) ; 4.64 (A_2B_2 , 2H) ; 4.40-3.80 (m, 6H) ; 3.52 (A_2B_2 , 2H) ; 3.25-3.05 (m, 2H) ; 2.85-2.55 (m, 4H) ; 2.15 (s, 3H) ; 2.10 (s, 6H) ; 2.00-1.65 (m, 2H) ; 1.30 (s, 3H)

Analyse Élémentaire pour C₂₆H₃₆ClNO₄

Calculées : C : 67.59 ; H : 7.85 ; N : 3.03 ; Cl : 7.67 Trouvées C : 67.13 ; H : 7.94 ; N : 3.02 ; Cl : 7.61

5 EXEMPLE 7

Synthèse du chlorhydrate du α, α' -[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetraméthyl-2H-1-benzopyran-2-yl)-méthoxy]-(1,4-dioxa-8-azaspiro-4,5-décane)-xylène. **7**

**7**

10

Rendement (1ère étape 82%/2ème étape 70%)

Point de fusion : 107°C

IR (KBr ; cm⁻¹) : 3383, 2930, 2542, 1452, 1257, 1116, 937

RMN (CDCl₃, 200MHz, ppm) : 7.60-7.27 (m, 4H) ; 4.68 (brs, 1H) ; 4.60 (A₂B₂, 2H) ; 4.00-3.86 (m, 6H) ; 3.48 (A₂B₂, 2H) ; 3.35-3.15 (m, 2H) ; 2.95-2.80 (m, 2H) ; 2.65-2.30 (m, 6H) ; 2.15 (s, 3H) ; 2.10 (s, 6H) ; 2.00-1.65 (m, 2H) ; 1.30 (s, 3H)

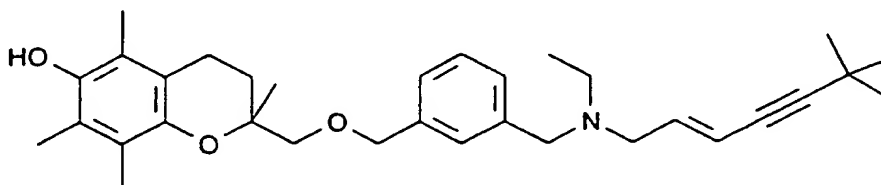
Analyse Élémentaire pour C₉H₄₀ClNO₅.1H₂O

Calculées : C : 64.97 ; H : 7.90 ; N : 2.61 ; Cl : 6.61 Trouvées C : 64.81 ; H : 7.70 ; N : 2.56 ; Cl : 6.52

EXEMPLE 8

Synthèse de la [(E)- N-éthyl-N-(6,6-diméthyl-2-hepten-4-ynyl]-3[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzapyran-2-yl)-méthoxy-méthyl]-benzylamine **8**

25



Le spectre RMN¹H du produit obtenu après purification sur colonne de silice est conforme à la structure du composé attendu.

Analyse Élémentaire pour C₃₃H₄₅NO₃

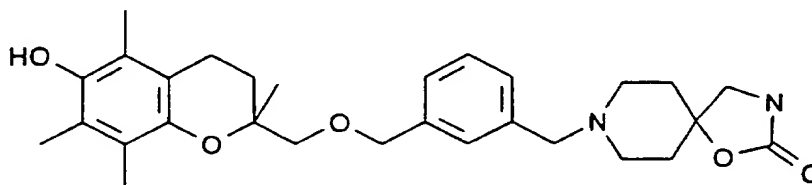
Calculées : C : 78.68 ; H : 9.00 ; N : 2.78 Trouvées C : 79.13 ; H : 9.04 ;

5 N : 2.69

EXEMPLE 9

Synthèse du α, α' -[(3,4 -dihydro-6-[(2-triméthylsilyl-éthoxy)-méthoxy]-
(1-oxa-2-oxo-3,8-diazaspiro-[4,5]-décane)-xylène 9

10



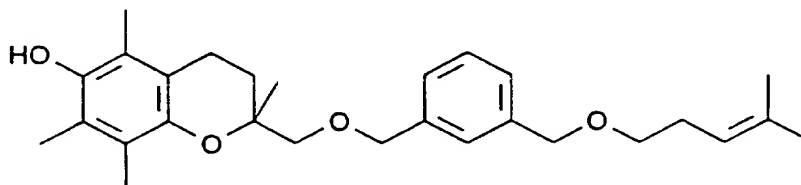
9

15 Le spectre RMN¹H du produit obtenu après purification sur colonne de silice est conforme à la structure du composé attendu.

EXEMPLE 10

Synthèse du 2-{3-[(4-méthyl-3-pentyn-1-oxo)-méthyl]-(benzyloxy)-méthyl}-3,4-
dihydro-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-6-ol 10

20



10

25 A une suspension de NaH (41 mg ; 1 mmole ; 1.4 éq.) dans 3 ml de THF est ajoutée à 0°C une solution de 4-méthyl-3-pentène-1-ol (103 μ l ; 0.88 mmole ; 1.2 éq.) dans 5 ml de THF. La réaction est poursuivie 30 minutes à la température ambiante puis de nouveau refroidie à 0°C pour additionner le dérivé bromé VIa (400 mg ; 0.73 mmole) en solution dans 2 ml de THF. Le milieu résultant est ensuite agité 20 heures à la température ambiante puis dilué dans l'éther et lavé à

l'eau jusqu'à pH neutre. Les phases organiques sont ensuite séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées. L'huile obtenue est purifiée par "chromatographie éclair" sur colonne de silice (85/15 Ether de Pétrole/Acétate d'éthyle) pour conduire au produit dérivé de **10** possédant un groupe triméthylsilyl-éthoxy-méthyl (146 mg ; 35%). Sa déprotection est réalisée selon un mode opératoire identique à la synthèse de **1** (dernière étape) et conduit à **10** avec un rendement de 90%.

IR (KBr ; cm^{-1}) : 3450, 2926, 2542, 1450, 1255, 1109

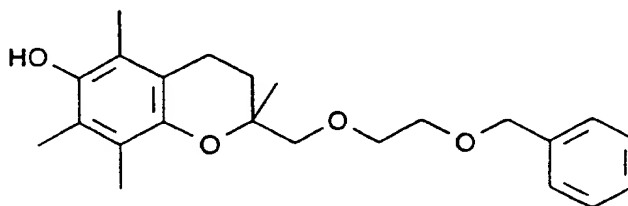
RMN (CDCl_3 , 200MHz, ppm) : 7.32-7.20 (m, 4H) ; 5.12 (t, 7.0 Hz, 1H) ; 4.60 (A_2B_2 , 2H) ; 4.49 (s, 2H) ; 4.19 (s, 1H) ; 3.53-3.39 (m, 4H) ; 2.60 (t, 6.8Hz, 2H) ; 2.35-2.25 (m, 2H) ; 2.15 (s, 3H) ; 2.10 (s, 6H) ; 2.00-1.65 (m, 2H) ; 1.68 (s, 3H) ; 1.60 (s, 3H) ; 1.30 (s, 3H).

Analyse Élémentaire pour $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_4$

Calculées : C : 76.68 ; H : 8.73 Trouvées C : 75.89 ; H : 9.04

15 EXEMPLE 11

Synthèse du 2-[2-(benzyloxy)-éthoxy-méthyl]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-6-ol **11**



11

20

A une suspension de NaH (60 % dans l'huile ; 520 mg ; 13 mmoles ; 1.2 équ.) dans le DMF (40 ml) à - 30°C est ajouté l'alcool **IIa** (4 g ; 10.9 mmoles) en solution dans le DMF. Le milieu est agité 1 heure à - 30°C puis le bromo-acétate de tertio-butyle (1.94 ml ; 12 mmoles ; 1.1 équ.) est additionné lentement à cette même température. La solution résultante est agitée pendant 24 heures à la température ambiante puis le milieu est dilué dans l'éther et lavé jusqu'à pH neutre. Les phases organiques sont ensuite séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées. L'huile obtenue est purifiée par "chromatographie éclair" sur colonne de silice (90/10 Ether de Pétrole/Ether Ethylique puis 75/25 Ether de Pétrole/Ether Ethylique) pour fournir l'ester attendu (3.26 g ; 62%).

30

RMN ($CDCl_3$, 200MHz, ppm) : 4.85 (s, 2H) ; 4.12 (A_2B_2 , 2H) ; 3.90-3.75 (m, 2H) ; 3.60 (A_2B_2 , 2H) ; 2.58 (t, 6.8 Hz, 2H) ; 2.21 (s, 3H) ; 2.15 (s, 3H) ; 2.10 (s, 3H) ; 2.00-1.65 (m, 2H) ; 1.30 (s, 3H) ; 1.02-0.93 (m, 2H) ; 0.02 (s, 9H)

- A une solution de l'ester obtenu ci-dessus (2.6 g ; 5.4 mmoles) dans 50 ml de THF est ajoutée à 0°C l'hydru de lithium et d'aluminium (1 M dans le THF ; 6 ml ; 6 mmoles ; 1.1 eq). La réaction est agitée 45 minutes à 0°C puis hydrolysée avec du Na_2SO_4 humide. Les volatils sont ensuite évaporés et l'huile obtenue est purifiée sur colonne de silice (80/20 Ether de Pétrole/Ether Ethylique) pour conduire dans la fraction majoritaire au composé [(3,4-dihydro-6-[(2-triméthylsilyl-éthoxy)-méthoxy]-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-2-yl)-hydroxyméthyl] éthanol (1,5 ; 68%).

Analyse Élémentaire pour $C_{22}H_{38}O_5Si$

Calculées : C : 64.35 ; H : 9.33 Trouvées C : 63.92 ; H : 9.24

- Le composé 11 est préparé par action dans un premier temps du bromure de benzyle sur l'alcool obtenu ci-dessus puis déprotection du groupement triméthylsilyl-éthoxy-méthyl par l'acide sulfurique en utilisant des modes opératoires identiques aux deux dernières étapes de la synthèse de 1.

Rendement (1ère étape 57%/2ème étape 81%)

IR (film ; cm^{-1}) : 3464, 2928, 1456, 1259, 1113, 736

- RMN* ($CDCl_3$, 200MHz, ppm) : 7.30-7.20 (m, 5H) ; 4.56 (s, 2H) ; 4.19 (s, 1H) ; 3.75-3.40 (m, 8H) ; 2.60 (t, 6.8 Hz, 2H) ; 2.15 (s, 3H) ; 2.10 (s, 6H) ; 2.05-1.65 (m, 2H) ; 1.30 (s, 3H)

Analyse Élémentaire pour $C_{23}H_{30}O_4$

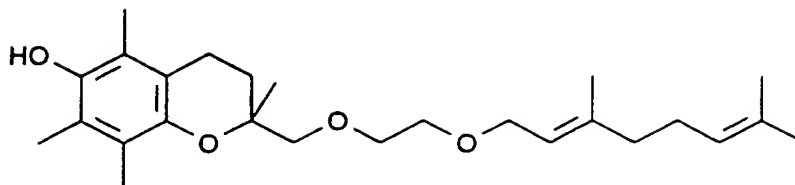
Calculées : C : 74.56 ; H : 8.16 ; Trouvées C : 73.95 ; H : 8.10

- Les exemples 12 et 13 qui suivent ont été réalisés selon la même suite de réaction que pour le composé 11 en remplaçant le bromure de benzyle par le bromure de géranyle ou le bromure de farnésyle.

EXEMPLE 12

- Synthèse du 2-[2-(3,7-diméthyl-octa-2,6-dienyloxy)-éthoxy-méthyl]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-6-ol 12

21



12

Rendement (1ère étape 75%/2ème étape 83%)

IR (film ; cm^{-1}) : 3450, 2930, 1480, 1113

5 *RMN* (CDCl_3 , 200MHz, ppm) : 5.42-5.32 (m, 1H) ; 5.17-5.05 (m, 1H) ; 4.24 (s, 1H); 4.05 (d, 6.4 Hz, ppm) ; 3.78-3.68 (m, 2H) ; 3.62-3.44 (m, 4H) ; 2.65 (t, 6.8 Hz, 2H) ; 2.15 (s, 3H) ; 2.10 (s, 6H) ; 2.05-1.58 (m, 13H) ; 1.30 (s, 3H)

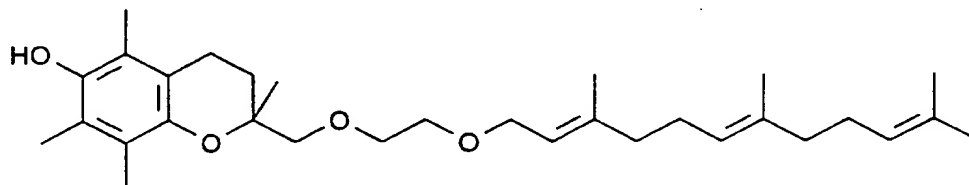
Analyse Élémentaire pour $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{O}_4$

Calculées : C : 75.14 ; H : 9.46 ; Trouvées C : 74.28 ; H : 9.67

10

EXEMPLE 13

Synthèse du 2-[2-(3,7,11-triméthyl-dodeca-2,6,10-triényloxy-éthoxyméthyl]-3,4-dihydro-2,5,7,8 tétraméthyl-2H-1-benzopyran-6-ol 13



15

13

Rendement (1ère étape 50%/2ème étape 90%)

IR (film ; cm^{-1}) : 3439, 2924, 1450, 1261, 1087

20 *RMN* (CDCl_3 , 200MHz, ppm) : 5.42-5.32 (m, 1H) ; 5.17-5.05 (m, 2H) ; 4.20 (s, 1H); 4.03 (d, 6.4 Hz, 2H) ; 3.75-3.35 (m, 6H) ; 2.60 (t, 6.8 Hz, 2H) ; 2.20-1.50 (M, 31H) ; 1.30 (s, 3H)

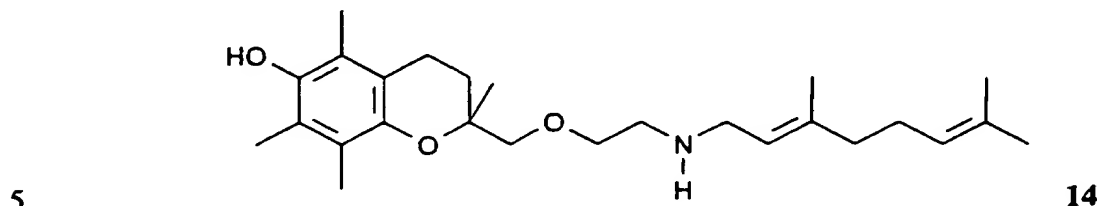
Analyse Élémentaire pour $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_4$

Calculées : C : 76.82 ; H : 9.98 ; Trouvées C : 77.05 ; H : 10.07

25

EXEMPLE 14

Synthèse du 2-[2-(3,7-diméthyl-octa-2,6-dienyl-amino)-éthoxyméthyl]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-6-ol 14



A une solution d'alcool 1 (1g ; 1.2 éq.) dans le THF (5 ml) à 0°C est additionnée de la triéthylamine (1.4 ml ; 10 mmoles, 5 éq.) puis du chlorure de mésyle (0.22 ml ; 1.4 éq.). Après 1 h d'agitation à 0°C, le milieu est ramené à la température ambiante et filtré sur célite en lavant avec de l'éther éthylique. Avant évaporation, 5 ml de DMF sont rajoutés au filtrat puis le THF et l'éther sont éliminés à froid à l'évaporateur rotatif.

La solution restante est ensuite additionnée à l'anion sodé de la N-trifluoroacétylgéranylamine généré par action de l'hydruure de sodium (dispersion à 60% dans l'huile; 96 mg) sur la N-trifluoroacétylgéranylamine (500 mg ; 2 mmoles) dans le DMF (5 ml) à 0°C. Le milieu résultant est chauffé à 60°C pendant 12 h puis dilué dans l'éther et extrait à l'eau jusqu'à pH neutre. Les phases organiques sont ensuite séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. L'huile obtenue est purifiée par "chromatographie éclair" sur colonne de silice (50/50 Ether de Pétrôle/Acétate d'éthyle) permet d'obtenir l'amide avec un rendement de 55%.

La déprotection du groupe trifluoroacétyle est réalisée par action de KOH (46 mg ; 6 éq) sur une solution d'amide (280 mg ; 0.44 mmole) dans le méthanol (4 ml) à température ambiante pendant 1 h. Après évaporation du méthanol, dilution dans l'éther et lavage à l'eau jusqu'à pH ~ 8-9. Les phases organiques sont ensuite séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. L'huile obtenue est purifiée par "chromatographie éclair" sur colonne de silice (95/4.5/0.5 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) pour fournir l'amine attendue (84%).

La déprotection du groupe triméthylsilyl-éthoxy-méthyl est effectuée selon les conditions classiques décrites dans la synthèse de 1 pour conduire après purification (95/4.5/0.5 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) à 14 (92%).

IR (film ; cm⁻¹) : 3420, 2922, 1452, 1257, 1089

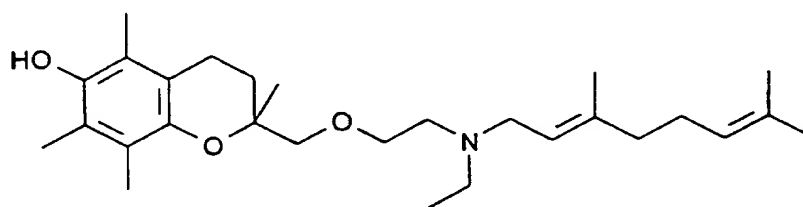
RMN (CDCl_3 , 200MHz, ppm) : 5.42-5.32 (m, 1H) ; 5.17-5.05 (M, 1H) ; 3.65-3.55 (m, 2H) ; 3.45 (A_2B_2 , 2H) ; 3.20 (d, 6.4 Hz, 2H) ; 2.75 (t, 5.0 Hz, 2H) ; 2.60 (t, 6.8 Hz, 2H) ; 2.20-1.50 (M, 22H) ; 1.30 (s, 3H)

Analyse Élémentaire pour $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_3$

- 5 Calculées : C : 75.14 ; H : 9.94 ; N : 3.37 Trouvées C : 74.31 ; H : 9.92 ; N : 3.63

EXEMPLE 15

- 10 Synthèse du 2-[2-(N-éthyl-3,7-diméthyl-octa-2,6-dienyl-amino)-éthoxy-méthyl]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-6-ol 15



15

REMARQUE :

- 15 La synthèse de ce composé nécessite l'utilisation du N-acétylgéranylamine qui est préparée par action de l'anhydride acétique sur la géranylamine.
La synthèse de ce composé est réalisée selon la même suite de réaction que pour 14. Seule l'étape de déprotection du groupe trifluoroacétyle est remplacée par la réduction du groupe acétyl par l'hydruire de lithium et d'aluminium dans le THF
20 pendant 1 h à la température ambiante.

Rendement (1ère étape 55%/2ème étape 60%/3ème étape 85%)

IR (film ; cm^{-1}) : 3420, 2922, 1452, 1257, 1089

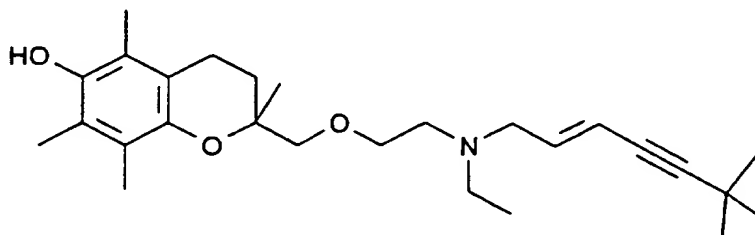
- 25 *RMN* (CDCl_3 , 200MHz, ppm) : 5.42-5.32 (m, 1H) ; 5.17-5.05 (M, 1H) ; 3.65-3.55 (m, 2H) ; 3.45 (A_2B_2 , 2H) ; 3.20 (d, 6.4 Hz, 2H) ; 2.70-2.50 (m, 6H) ; 1.30 (s, 3H); 1.03 (t, 7.4 Hz, 3H)

Analyse Élémentaire pour $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{NO}_3$

Calculées : C : 75.80 ; H : 10.22 ; N : 3.16 Trouvées C : 75.25 ; H : 10.23 ; N:3.20

EXEMPLE 16

Synthèse du 2-[(E)-N-éthyl-N-(6,6-diméthyl-2-hepten-4-ynyl)-amino-éthoxyméthyl]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-6-ol 16



5

16

La synthèse du dérivé 16 est réalisée selon la même suite de réaction (étape # 1 et # 3) que pour 14.

Cependant, dans la première étape, l'amine est mise en réaction avec une solution
10 du mésylate préformé dans le DMF en présence de KI (1 éq.) et de carbonate de potassium (4 éq.) puis le milieu résultant est chauffé à 100°C pendant 8 h.

Rendement (1ère étape 32%/2ème étape 60%)

IR (film ; cm-1) : 3420, 2972, 1468, 1381, 1095

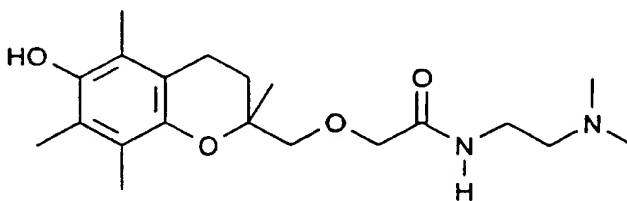
15 *RMN* (CDCl₃, 200MHz, ppm) : 6.12 (dt, 15.8 Hz/6.5 Hz, 1H) ; 5.67 (d, 15.8 Hz, 1H) ; 3.70-3.35 (m, 4H) ; 3.12 (d, 6.5 Hz, 2H) ; 2.68-2.45 (m, 6H) ; 2.15 (s, 3H) ; 2.10 (s, 6H) ; 2.06-1.95 (m, 1H) ; 1.87-1.73 (m, 1H) ; 1.30 (s, 3H) ; 1.25 (s, 9H) ; 1.05 (t, 7Hz, 3H)

Analyse Élémentaire pour C₂₇H₄₁NO₃

20 Calculées : C : 75.83 ; H : 9.66 ; N : 3.28 Trouvées C : 75.20 ; H : 9.64 ; N : 3.04

EXEMPLE 17

Synthèse du {[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-2-yl)-méthoxy méthyl]carbonyl}-
25 [(N,N-diméthyl-amino)-éthyl]-amine 17



17

Une solution d'ester (4,4 g ; 9.12 mmoles) dans le dichlorométhane (45 ml) en présence d'acide trifluoroacétique (14 ml ; 182 mmoles ; 20 équ.) est agitée pendant 6 h à la température ambiante. L'acide trifluoroacétique est ensuite co-éaporé avec 3 x 300 ml de toluène et l'huile obtenue purifiée sur colonne de silice (50/50 Ether de Pétrole/Acétate d'éthyle puis 100 Acétate d'éthyle) pour conduire à l'acide 2-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-2-yl)-méthoxy] acétique XIa (n = 1) (75%).

Analyse Élémentaire pour C₁₆H₂₂NO₅

Calculées : C : 65.29 ; H : 7.53 Trouvées C : 64.42 ; H : 7.55

Du 1,1'-carbonyldiimidazole (303 mg ; 1.87 mmoles ; 1.1 équ.) est ajoutée à une solution d'acide XIa préalablement synthétisé (500 mg ; 1.7 mmoles) et de THF (10 ml). Après avoir agité 1 h à la température ambiante, une solution d'amine (185 µl ; 1.70 mmoles ; 1 équ.) dans le THF (8 ml) est additionnée lentement au milieu.

La solution résultante est agitée 24 h à la température ambiante puis diluée dans l'éther et lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium.

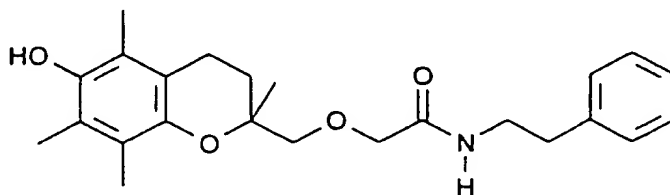
Les phases organiques sont ensuite séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. L'huile obtenue est purifiée par "chromatographie éclair" sur colonne de silice (85/15 CH₂Cl₂/MeOH) pour fournir un composé (422 mg) ; dont le spectre RMN¹H correspond à la structure du produit 17.

Les exemples 18 et 19 qui suivent ont été réalisés selon le même mode opératoire que pour la préparation du composé 17 en remplaçant la N,N'-diméthyl-amino-éthyl-amine par la phénéthylamine ou la 3-aminométhyl-pyridine (3-picolylamine).

25

EXEMPLE 18

Synthèse du {(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-2-yl)-méthoxy-méthyl}-carbonyl}-phénéthyl-amine 18



30

18

Rendement (84%)

IR (film, cm^{-1}) : 3395, 2930, 1674, 1541, 1454, 1257, 1089

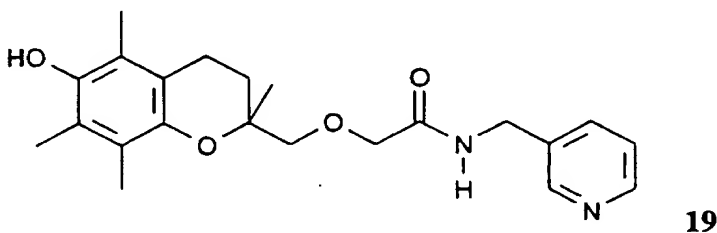
RMN (CDCl_3 , 200MHz, ppm) : 7.35-7.10 (m, 5H) ; 4.37 (0.1H) ; 4.01 (A_2B_2 , 2H) ; 3.65-3.40 (m, 4H) ; 2.79 (t, 7.1 Hz, 2H) ; 2.60 (t, 6.8 Hz, 2H) ; 2.16 (s, 3H) ; 2.12 (s, 3H) ; 2.10-2.05 (m, 5H) ; 1.95-1.60 (m, 2H) ; 1.20 (s, 3H)

Analyse Élémentaire pour $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_4 \cdot 1/3\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$

Calculées : C : 71.28 ; H : 7.95 ; N : 3.28 Trouvées C : 70.98 ; H : 7.87 ; N : 3.42

10 EXEMPLE 19

Synthèse du chlorhydrate de la [(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-2-yl)-méthoxy-méthyl]carbonyl}-3-pyridyl-méthyl-amine 19



15

Point de fusion : 100°C

Rendement (74%)

IR (KBr, cm^{-1}) : 3391, 2928, 2361, 1665, 1541, 1118

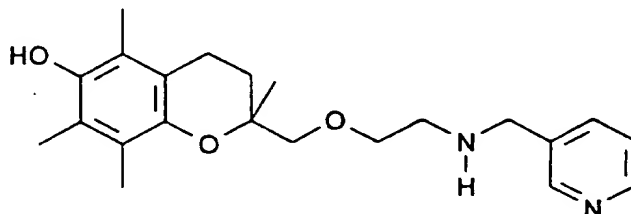
RMN (d_6 -DMSO, 200MHz, ppm) : 8.79 (brs, 2H) ; 8.45-8.25 (m, 2H) ; 8.0-7.85 (m, 1H) ; 4.48 (d, 6 Hz, 2H) ; 4.07 (A_2B_2 , 2H) ; 3.60 (A_2B_2 , 2H) ; 2.51 (m, 2H) ; 2.04 (s, 3H) ; 2.02 (s, 3H) ; 2.0-1.60 (m, 5H) ; 1.21 (s, 3H)

Analyse Élémentaire pour $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_4 \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$

Calculées : C : 59.47 ; H : 7.17 ; N : 6.30 ; Cl : 7.98 Trouvées C : 59.18 ; H : 7.19 ; N : 6.39 ; Cl : 8.19

EXEMPLE 20

Synthèse du chlorhydrate du 2-[2-(3-pyridyl-méthyl-amino)-éthoxy-méthyl]-
(3,4-dihydro-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-6-ol 20



5

20

Le composé 20 (226 mg ; 0.58 mmole) est préparé par réduction de 19 avec
l'hydruure de lithium et d'aluminium (1 M dans le THF ; 1.2 ml ; 1.2mmoles ; 2
eq) pendant 2 h à température ambiante. Après hydrolyse avec Na₂SO₄ humide et
10 évaporation, l'huile recueillie et purifiée sur colonne de silice (95/4.5/0.5
CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) pour conduire au composé attendu (47 %).

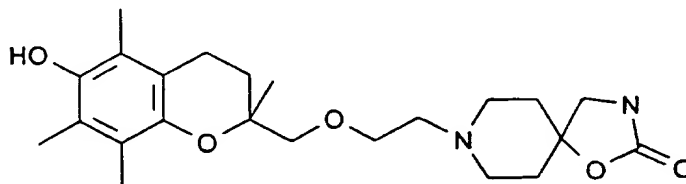
RMN (CDCl₃, 200MHz, ppm) : 8.58 (brs, 1H) ; 8.36 (brs, 1H) ; 8.04 (m, 1H);
7.60 (brs, 1H) ; 4.60-4.52 (m, 2H) ; 4.32-4.20 (m, 2H) ; 4.05 (A₂B₂, 2H) ; 3.55
(A₂B₂, 2H) ; 2.60 (t, 6.8Hz, 2H) 2.10 (s, 3H) ; 2.07 (s, 3H) ; 2.04 (s, 3H) ;
15 2.01-1.65 (m, 2H) ; 1.30 (s, 3H)

Analyse Élémentaire pour C₂₂H₃₂N₂O₃-1.7HCl

Calculées : C : 61.08 ; H : 7.45 ; N : 6.47 Trouvées C : 61.70 ; H : 7.31 ; N :
6.40

20 EXEMPLE 21

Synthèse du [1-oxa-2-oxo-3,8-diazaspiro[4,5]-décane-8-yl]-éthoxyméthyl]-3,4-
dihydro-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-6-ol 21



21

25

Ce composé est préparé à partir de l'acide XIa selon la même suite d'étapes que
pour la préparation du composé 20 en faisant dans un premier temps réagir XIa

avec le 1-oxa-2-oxo-3,8-diazaspiro[4,5]-décane puis en réduisant l'intermédiaire formé par LiAlH_4 .

Le spectre RMN^1H du produit obtenu après purification sur colonne de silice est conforme à la structure du composé attendu.

5

ACTIVITES BIOLOGIQUES

Résultats pharmacologiques

L'activité antioxydante des dérivés de la présente invention a été plus particulièrement démontrée sur des microsomes de foies de rats, suite à une
10 peroxydation chimique induite par les ions ferriques et sur des LDL humaines. L'action inhibitrice des composés de la présente invention vis-à-vis de l'oxydation des LDL humaines a été démontrée que ce soit à la suite d'une oxydation chimique par le sulfate de cuivre ou à la suite d'une oxydation biologique par les cellules endothéliales humaines issues de veines ombilicales.

15

1. Inhibition de l'oxydation des microsomes de foie de rat par lésions ferriques

L'étude a été réalisée selon la technique décrite dans la référence "Antioxydative properties of harmane and carboline alkaloïds" ; S. Y. H. Tse, I-T. Mak, B-J. Dickens, Biochem Pharmacol. **42** (3), 459-464, 1991. L'activité des composés a
20 été testée de façon comparative à la vitamine E. De nombreux composés de la présente invention ont montré une activité supérieure à la vitamine E dans ce test comme l'indique quelques exemples dans le tableau ci-dessous :

COMPOSES	IC ₅₀ (μM)
Vitamine E	2,3
Exemple 10	0,3
Exemple 13	0,1
Exemple 16	0,03
Exemple 12	0,2
Exemple 4	0,06

2. Inhibition de l'oxydation des LDL humaines par le sulfate de cuivre

- Les études ont été effectuées avec des LDL humaines incubées avec du sulfate de cuivre (10 μ M) pendant 6 heures à 37°C avec ou sans composé à tester. La peroxydation lipidique est évaluée par la technique des TBARS comme décrit par C. Breugnot et coll., Biochem. Pharmacol. **40**, 1975-1980 (1990). L'activité anti-oxydante des composés de la présente invention a été étudiée en comparaison avec la vitamine E. Les quelques exemples illustratifs repris dans le tableau ci-dessous montrent que les dérivés de la présente invention ont un profil anti-oxydant favorable vis-à-vis de la vitamine E :

10

COMPOSES	IC ₅₀ (μ M)
Vitamine E	7,4
Exemple 13	3,00
Exemple 16	1,18
Exemple 8	0,84
Exemple 12	0,3
Exemple 15	0,3

3. Inhibition de l'oxydation des LDL humaines par les cellules endothéliales de veine ombilicale humaine en culture

- 15 Les LDL humaines sont stockées à 4°C dans un tampon (NaCl 150 mM, EDTA 0.01%, pH = 7,4) à 4°C. Avant utilisation, un volume de LDL est dialysé pendant 24 heures à 4°C contre 5 x 1000 volumes de tampon (NaCl 136,8 mM, KCl 2,68 mM, KH₂PO₄ 1,47 mM, Na₂HPO₄ 8,09 mM, pH = 7). Les LDL sont utilisées aux concentrations finales en protéines (test de Coomassie, Pierce) de 25
20 ou 50 μ g/ml.

Les cellules endothéliales, lignée ECV304 (ATCC CRL-1998) sont cultivées en puits de 35 mm de diamètre dans un milieu DMEM-HEther de PétroleES-Glutamax I supplémenté par un sérum de veau foetal 10%, penicilline-streptomycine 100 UI/ml - 100 μ g/ml, et fungizone 2,5 μ g/ml jusqu'à un état sub-

confluent. Les cellules sont alors incubées 24 heures dans le milieu DMEM-HEther de PétroleES-Glutamax I contenant ultroser G 2% ; puis, l'oxydation des LDL est déclenchée par leur mise en contact avec les cellules pendant 24 heures dans le milieu nutritif HAM F-10 (Breugnot C., Maziere C., Salmon S., Auclair M.,
5 Santus R., Morliere P., Lenaers A. et Mazière J. C. : Phenothiazines inhibit copper and endothelial cell-induced peroxidation of low density lipoprotein. A comparative study with probucol, butylated hydroxytoluene and vitamine E. Biochemical Pharmacology, 1990, 40:1975-1980).

Le surnageant de culture est collecté, centrifugé (2000 x g, 10 minutes, 4°C), et la
10 réaction avec l'acide thiobarbiturique (0,12 N, dans un tampon TRIS 10 mM ; pH = 7) est réalisée sur le surnageant après acidification (pH final = 2-3) par l'acide trichloroacétique 15 % (Yagi K. : Lipid peroxides and human diseases. Chemistry and physics of lipids, 1987, 45:337-351). Les échantillons sont chauffés 30 minutes à 95°C, les TBARs sont extraits par le butanol-1 et quantifiés par
15 fluorimétrie (longueurs d'onde d'excitation 515 nm, d'émission 548 nm, spectrofluorimètre Perkin Elmer LS-50B). Les résultats sont exprimés en nmol équivalent malondialdéhyde/mg LDL protéines.

L'activité antioxydante des composés de la présente invention dans ce modèle a été
étudiée en comparaison avec la vitamine E. Comme le montrent les quelques
20 exemples illustratifs repris dans le tableau ci-dessous, les composés de la présente invention se sont montrés très nettement supérieurs à la vitamine E dans ce test.

COMPOSES	IC ₅₀ (μM)
Vitamine E	15
Exemple 16	0,03
Exemple 8	0,3
Exemple 12	0,1
Exemple 15	0,05
Exemple 14	0,1

Ces résultats indiquent clairement la plus grande puissance de certains dérivés faisant partie de la présente invention par rapport à la vitamine E comme protecteurs des lipides tels que les microsomes ou les LDL humaines vis-à-vis des modifications oxydatives et en particulier lors de l'oxydation biologique médiée par les cellules endothéliales humaines.

Les modifications oxydatives des LDL apparaissent aujourd'hui clairement jouer un rôle important dans la genèse et le développement des lésions vasculaires tels que les athéromes. Dès lors, les propriétés antioxydantes, notamment au niveau des LDL, des dérivés de la présente invention permettent leur utilisation comme médicaments dans le traitement et/ou la prévention de l'athérosclérose incluant ses différentes localisations vasculaires périphériques, coronaires ou cérébrales, des maladies dues aux complications vasculaires liées aux lipoprotéines, mais aussi des pathologies dans lesquelles une peroxydation lipidique membranaire joue un rôle initiateur et/ou aggravant telles que les cardiopathies ischémiques, les reperfusions d'organes, y compris transplantés, les pathologies ischémiques traumatiques du système nerveux central ou périphérique, les maladies auto-immunes et les maladies métaboliques telles que le diabète.

Par ailleurs, les dérivés de la présente invention se sont montrés particulièrement efficaces pour neutraliser les radicaux hydroxyles (OH) : c'est ainsi que dans un test permettant de déterminer l'aptitude de composés à piéger le radical hydroxyl (méthode faisant appel au dosage du radical 2-hydroxy-5,5 diméthyl-1-pyrroline-N-oxyde par RPE selon Miyagawa et Coll., J. Clin. Biochem. Nutr. **5**, 1-7, 1988), certains produits de la présente invention se sont montrés plus actifs que la vitamine E ou le BHT ; à titre d'exemple, le tableau ci-dessous donne les activités comparatives de ces deux produits de référence et de l'exemple 8 de la présente invention.

COMPOSES	CI ₅₀ (μM)
Vitamine E	65
BHT	46
Exemple 8	6,4

Les radicaux hydroxyyles constituent une source de radicaux extrêmement agressifs aux niveaux cellulaires et moléculaires et, dès lors, les composés de la présente invention que présentent l'avantage d'être à la fois inhibiteurs de la peroxydation de lipides et piègeurs de radicaux libres trouvent aussi leur utilité en dermatologie et en dermo-cosmétologie et dans le traitement de diverses pathologies telles que certaines formes de cancer (en particulier de tumeurs liées aux radiations ionisantes telles que certains cancers de la peau), le vieillissement des tissus (en particulier le vieillissement de la peau), et certaines formes de dégénérescence telles que la maladie de Parkinson ou d'Alzheimer. A ce titre, divers antioxydants tels que la vitamine E ont montré un effet protecteur dans un modèle de neurotoxicité induite par le MPTP (cf. T. L. Perry et al, Neurosc. Letters, **60**, 109, 1985) modèle considéré comme prédictif de maladies neuro-dégénératives (cf. Neuroscience Facts, **3** (23), 89, 1992).

La plus grande activité inhibitrice de processus oxydatifs observée avec de nombreux dérivés de la présente invention par rapport à la vitamine E les rend donc particulièrement utiles pour le traitement et/ou la prévention des maladies neurodégénératives.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé de formule générale I ou un de ses sels acceptables pour l'usage pharmaceutique, mélangé ou associé à un excipient approprié. Ces compositions peuvent revêtir, par exemple, la forme de compositions solides, liquides, d'émulsions, lotions ou crèmes.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée ; elles sont généralement comprises entre 0,001 g et 1 g (de préférence comprises entre 0,005 g et 0,25 g) par jour de préférence par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 0,1 mg à 500 mg de substance active, de préférence de 1 mg à 50 mg.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter. Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention

[dans ces exemples, le terme "composant actif" désigne un ou plusieurs (généralement un) des composés de formule (I) selon la présente invention] :

Comprimés

On peut les préparer par compression directe ou en passant par une granulation au mouillé. Le mode opératoire par compression directe est préféré mais il peut ne pas convenir dans tous les cas selon les doses et les propriétés physiques du composant actif.

A - Par compression directe

	mg pour 1 comprimé
composant actif	10,0
cellulose microcristalline B.P.C.	89,5
5 stéarate de magnésium	<u>0,5</u>
	100,0

- On passe le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250 μ m de côté, on mélange avec les excipients et on comprime à l'aide de poinçons de 6,0 mm. On peut préparer des comprimés présentant d'autres résistances mécaniques en modifiant le poids de compression avec utilisation de poinçons appropriés.

B - Granulation au mouillé

- | | mg pour un comprimé |
|-------------------------------------|---------------------|
| composant actif | 10,0 |
| 15 lactose Codex | 74,5 |
| amidon Codex | 10,0 |
| amidon de maïs pré-gélatinisé Codex | 5,0 |
| stéarate de magnésium | <u>0,5</u> |
| Poids à la compression | 100,0 |
- 20 On fait passer le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250 μ m et on mélange avec le lactose, l'amidon et l'amidon pré-gélatinisé. On humidifie les poudres mélangées par de l'eau purifiée, on met à l'état de granulés, on sèche, on tamise et on mélange avec le stéarate de magnésium. Les granulés lubrifiés sont mis en comprimés comme pour les formules par compression directe.
- 25 On peut appliquer sur les comprimés une pellicule de revêtement au moyen de matières filmogènes appropriées, par exemple la méthylcellulose ou l'hydroxy-propyl-méthyl-cellulose, selon des techniques classiques. On peut également revêtir les comprimés de sucre.

30 Capsules

- | | mg pour une capsule |
|-----------------------------|---------------------|
| composant actif | 10,0 |
| *amidon 1500 | 89,5 |
| stéarate de magnésium Codex | <u>0,5</u> |
| 35 Poids de remplissage | 100,0 |

*une forme d'amidon directement compressible provenant de la firme Colorcon Ltd, Orpington, Kent, Royaume Uni.

- On fait passer le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250 μm et on mélange avec les autres substances. On introduit le mélange dans des capsules de gélatine dure n°2 sur une machine à remplir appropriée. On peut préparer d'autres unités de dosage en modifiant le poids de remplissage et, lorsque c'est nécessaire, en changeant la dimension de la capsule.

Sirop

10		mg par dose de 5 ml
	composant actif	10,0
	saccharose Codex	2750,0
	glycérine Codex	500,0
	tampon)
15	arôme)
	colorant) q.s.
	préservateur)
	eau distillée	5,0

- On dissout le composant actif, le tampon, l'arôme, le colorant et le préservateur dans une partie de l'eau et on ajoute la glycérine. On chauffe le restant de l'eau à 80°C et on y dissout le saccharose puis on refroidit. On combine les deux solutions, on règle le volume et on mélange. Le sirop obtenu est clarifié par filtration.

25 Suppositoires

- | | | |
|--|----------------------------|---------|
| | Composant actif | 10,0 mg |
| | *Witepsol H15 complément à | 1,0 g |
- *Marque commercialisée pour Adepts Solidus de la Pharmacopée Européenne.
- On prépare une suspension du composant actif dans le Witepsol H15 et on l'introduit dans une machine appropriée avec moules à suppositoires de 1 g.

Liquide pour administration par injection intraveineuse

		g/l
	composant actif	2,0
35	eau pour injection Codex complément à	1000,0

On peut ajouter du chlorure de sodium pour régler la tonicité de la solution et régler le pH à la stabilité maximale et/ou pour faciliter la dissolution du composant actif au moyen d'un acide ou d'un alcali dilué ou en ajoutant des sels tampons appropriés. On prépare la solution, on la clarifie et on l'introduit dans des ampoules de dimension appropriée qu'on scelle par fusion du verre. On peut également stériliser le liquide pour injection par chauffage à l'autoclave selon l'un des cycles acceptables. On peut également stériliser la solution par filtration et introduire en ampoule stérile dans des conditions aseptiques. La solution peut être introduite dans les ampoules en atmosphère gazeuse.

10

Cartouches pour inhalation

	g/cartouche
composant actif micronisé	1,0
lactose Codex	39,0

15 Le composant actif est micronisé dans un broyeur à énergie de fluide et mis à l'état de fines particules avant mélange avec du lactose pour comprimés dans un mélangeur à haute énergie. Le mélange pulvérulent est introduit en capsules de gélatine dure n°3 sur une machine à encapsuler appropriée. Le contenu des cartouches est administré à l'aide d'un inhalateur à poudre.

20

Aérosol sous pression à valve doseuse

	mg/dose	pour 1 boîte
composant actif micronisé	0,500	120 mg
acide oléique Codex	0,050	12 mg
25 trichlorofluorométhane pour usage pharmaceutique	22,25	5,34 g
dichlorodifluorométhane		
pour usage pharmaceutique	60,90	14,62g

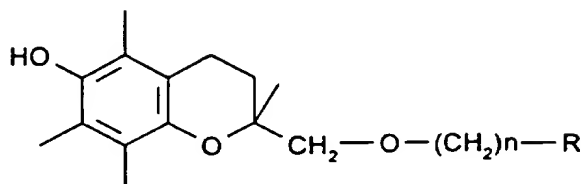
30 Le composant actif est micronisé dans un broyeur à énergie de fluide et mis à l'état de fines particules. On mélange l'acide oléique avec le trichlorofluorométhane à une température de 10-15°C et on introduit dans la solution à l'aide d'un mélangeur à haut effet de cisaillement le médicament micronisé. La suspension est introduite en quantité mesurée dans des boîtes aérosol en aluminium sur lesquelles
35 on fixe des valves doseuses appropriées délivrant une dose de 85 mg de la

suspension ; le dichlorodifluorométhane est introduit dans les boites par injection au travers des valves.

REVENDICATIONS

1. Composés répondant à la formule générale I

5



(I)

dans laquelle

10 n représente un nombre entier compris entre 1 et 10

R représente CH_2OR_1 , $CONR_1R_2$, $CH_2NR_1R_2$ ou Ar_1 dans lesquels

R_1 , R_2 , identiques ou différents représentent chacun un hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 20 atomes de carbone pouvant lui-même contenir une ou plusieurs insaturations telles que des doubles ou triples liaisons et pouvant être substitué par un résidu aromatique (tel qu'un phényle, une

15 pyridine ou un benzopyrannone diversement substitué) par un halogène (chlore, brome ou fluor), par un alcoxy, (OR_4) par un thiother (SR_4), par un silane ($SiR_4R_5R_6$) ou par une amine (NR_4R_5) dans lesquels R_4 , R_5 et R_6 représentent un radical alkyle, ou aryle et,

20 R_1 et R_2 , lorsqu'ils sont attachés à un même atome d'azote peuvent également former un cycle diversement fonctionnalisé tel que un 3,8 diazo-1-oxa-2-oxaspiro[4,5] décane,

Ar_1 représente un radical aromatique tel qu'un phényle pouvant être diversement substitué en diverses positions par un halogène (chlore, brome, fluor ou iode), une

25 amine (NR_1R_2), un alcoxy (OR_1), un thiother (SR_1), un radical alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 10 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée pouvant lui-même être substitué par un alcoxy (OR_1), une amine (NR_1R_2), ou un thioéther (SR_1) et de plus, R_1 et R_2 peuvent également former un cycle avec l'azote auquel ils sont attachés,

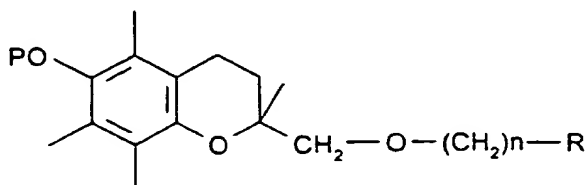
30 ainsi que leurs sels, hydrates, solvates et bioprécurseurs acceptables pour l'usage thérapeutique, les composés de formule (I) contenant 1 ou plusieurs centres

asymétriques pouvant se présenter sous la forme de mélanges racémiques ou d'énantiomères.

2. Un composé de formule (I) selon la revendication 1 sélectionné parmi

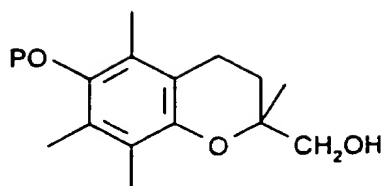
- 5 2-[(benzyloxy)-méthyl]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-6-ol
- 3,3'-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-2-yl)méthoxy-méthyl]-benzène
- N,N'-diéthyl-3-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-2-yl)-méthoxy-méthyl]-benzylamine
- 10 N-méthyl-N-phényl-3-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-2-yl)-méthoxy-méthyl]-benzylamine
- 1-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-2-yl)-(3-benzyloxy-méthyl))-4-(2-méthoxy-phényl)-pipérazine
- 1-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-2-yl)-méthoxy-méthyl]-morpholine
- 15 α , α' -[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-2-yl)-méthoxy]-(1,4-dioxa-8-azaspiro-4,5-décane)-xylène
- [(E)-N-éthyl-N-(6,6-diméthyl-2-hepten-4-ynyl)-3-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-2-yl)-méthoxy-méthyl]-benzylamine
- 20 α , α' -[(3,4-dihydro-6-[(2-triméthylsilyl)-éthoxy]-méthoxy]-(1-oxa-2-oxo-3,8-diazaspiro [4,5]-décane)-xylène
- 2-[(3-[(4-méthyl-3-pentyn-1-oxy)-méthyl]-(benzyloxy)-méthyl)-3,4-dihydro-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-6-ol
- 25 2-[2-(benzyloxy)-éthoxy-méthyl]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-6-ol
- 2-[2-(3,7-diméthyl-octa-2,6-dienyloxy)-éthoxy-méthyl]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-6-ol
- 2-[2-(3,7,11-triméthyl-dodeca-2,6,10-triényloxy)-éthoxyméthyl]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-6-ol
- 30 2-[2-(3,7-diméthyl-octa-2,6-dienyl-amino)-éthoxyméthyl]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-6-ol
- 2-[2-(N-éthyl-3,7-diméthyl-octa-2,6-dienyl-amino)-éthoxy-méthyl]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-6-ol
- 35 2-[(E)-N-éthyl-N-(6,6-diméthyl-2-hepten-4-ynyl)-amino-éthoxyméthyl]-3,4-dihydro-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-6-ol

- 5 {[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-2-yl)-
 méthoxy méthyl]carbonyl}-[(N,N-diméthyl-amino)-éthyl]-amine
 {[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-2-yl)-
 méthoxy-méthyl]-carbonyl}-phénéthyl-amine
 10 {[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-2-yl)-
 méthoxy-méthyl]carbonyl}-3-pyridyl-méthyl-amine
 2-[2-(3-pyridyl-méthyl-amino)-éthoxy-méthyl]-(3,4-dihydro-2,5,7,8-
 tétraméthyl-2H-1-benzopyran-6-ol
 [1-oxa-2-oxo-3,8-diazaspiro[4,5]-décane-8-yl]-éthoxyméthyl]-3,4-dihydro-
 15 2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-6-ol
3. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que n représente 1.
 4. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que R représente CH_2OR_1 .
 5. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que R représente $\text{CH}_2\text{NR}_1\text{R}_2$ ou CONR_1R_2 .
 6. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que R représente Ar_1 .
 7. Composés selon la revendication 6 caractérisé en ce que Ar_1 représente un phényle substitué par une méthylamine ($\text{CH}_2\text{NR}_1\text{R}_2$).
 8. Composés selon la revendication 6 caractérisés en ce que Ar_1 représente un phényle substitué par un méthyl éther (CH_2OR_1).
 9. Procédé de fabrication des composés de formule I selon les revendications 1 à 8 caractérisés en ce que l'on transforme un intermédiaire de formule I'



(Ia)

- 25 dans laquelle n et R sont définis comme précédemment et P représente un
 groupe protecteur en composé de formule (I) par les méthodes et techniques
 appropriées pour ce type de transformation en fonction de la nature de P.
10. Procédé de fabrication des composés de formule (I') selon la revendication 9
 - 30 dans laquelle R représente Ar_1 caractérisé en ce que l'on condense un alcool de
 formule (II)

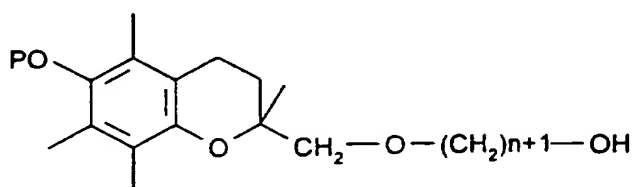


(II)

avec un électrophile de formule $Y(CH_2)_nAr_1$ dans laquelle Y représente un
groupe partant tel qu'un halogène (brome, chlore ou iode), un tosylate, un
mésylate ou un triflate en présence d'une base organique ou inorganique.

5

11. Procédé de fabrication des composés de formule (I') selon la revendication 9
mais dans laquelle R représente CH_2OR_1 caractérisé en ce que l'on condense un
alcool de formule (X)



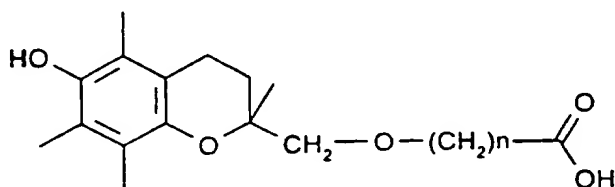
10

(X)

avec un électrophile de formule $Y - R_1$ dans laquelle n, R_1 et Y sont définis
comme précédemment en présence d'une base organique ou inorganique.

12. Procédé de préparation des composé de formule (I) selon la revendication 1
mais dans laquelle R représente $C(O)NR_1R_2$ caractérisé en ce que l'on condense
un acide de formule (XI) ou un ester activé dérivé de cet acide

15

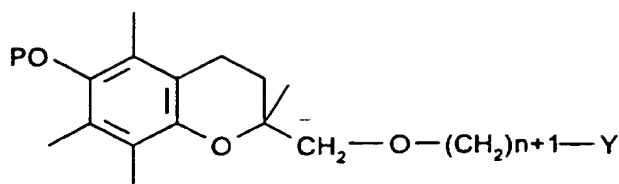


(XI)

avec une amine HNR_1R_2 selon les méthodes et techniques appropriées pour la
préparation d'une amide à partir d'un acide.

20

13. Procédé de préparation des composés de formule (I') selon la revendication 1
mais dans laquelle R représente $CH_2NR_1R_2$ caractérisé en ce que l'on condense
une amine de formule R_1R_2NH avec un électrophile de formule (XII) dans
laquelle Y rest un groupe partant, en présence d'une base organique ou
inorganique.



(XII)

14. Procédé de préparation des composés de formules I caractérisé en ce que l'on convertit un composé de formule générale I ou I' ou un sel ou un dérivé comportant un groupe protecteur d'un tel composé, en un autre composé de formule générale (I).
15. Les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un dérivé selon les revendications 1 à 8 avec des excipients pharmaceutiques appropriés.
16. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédient actif, un dérivé de formule (I) selon les revendications 1 à 8, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable pour le traitement et/ou la prévention des dyslipidémies et de l'athérosclérose.
17. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédient actif, un dérivé de formule (I) selon les revendications 1 à 8, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable pour le traitement et/ou la prévention des cardiopathies ischémiques.
18. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédient actif, un dérivé de formule (I) selon les revendications 1 à 8, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable pour le traitement et/ou la prévention des pathologies ischémiques traumatiques ou dégénératives du système nerveux central ou périphérique.
19. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédient actif, un dérivé de formule (I) selon les revendications 1 à 8, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable pour le traitement et/ou la prévention des maladies inflammatoires aiguës ou chroniques.
20. Composés pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, un dérivé de formule (I) selon les revendications 1 à 8, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable pour le traitement tant préventif que curatif de certains cancers tels que les métaplasies et dysplasies épithéliales, les cancers cutanés photo-induits (épithélioma spino-cellulaires ou baso-cellulaires) ainsi que des liaisons précancéreuses cutanées (kératoses actiniques).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In **national Application No**
PCT/FR 95/01547

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D311/72 C07D405/12 A61K31/355 C07D311/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE,A,30 44 109 (BASF) 24 June 1982 see claims -----	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 February 1996

Date of mailing of the international search report

23-02-1996

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR 95/01547

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A-3044109	24-06-82	CA-A- 1211452	16-09-86
		EP-A,B 0052731	02-06-82
		JP-C- 1599889	31-01-91
		JP-B- 2024829	30-05-90
		JP-A- 57109781	08-07-82
		US-A- 4515975	07-05-85

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D. de Internationale No
PCT/FR 95/01547

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D311/72 C07D405/12 A61K31/355 C07D311/70

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	DE,A,30 44 109 (BASF) 24 Juin 1982 voir revendications -----	1



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- * "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- * "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- * "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- * "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- * "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- * "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- * "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- * "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- * "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

15 Février 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23-02-1996

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Francois, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De le Internationale No
PCT/FR 95/01547

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE-A-3044109	24-06-82	CA-A- 1211452	16-09-86
		EP-A,B 0052731	02-06-82
		JP-C- 1599889	31-01-91
		JP-B- 2024829	30-05-90
		JP-A- 57109781	08-07-82
		US-A- 4515975	07-05-85
